

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Maxalt RPD 10 mg  
perorálny lyofilizát

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý perorálny lyofilizát obsahuje 14,53 mg rizatriptánium-benzoátu (čo zodpovedá 10 mg rizatriptánu).

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom  
3,75 mg aspartámu (E951) v 10 mg perorálnom lyofilizáte.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny lyofilizát

10 mg perorálne lyofilizáty sú okrúhle biele až takmer biele, s modifikovaným štvorcom na jednej strane, s mätvou príchutou.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Akútna liečba fázy bolesti hlavy záchvatov migrény s aurou alebo bez nej u dospelých.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### Dospelí vo veku 18 rokov a starší

Odporúčaná dávka je 10 mg.

*Opätovné dávkovanie:* Medzi dávkami má byť najmenej 2-hodinový interval. Počas 24 hodín sa nemajú užiť viac ako 2 dávky.

- *Pri novom výskyte bolesti hlavy v priebehu 24 hodín:* Ak sa po zvládnutí počiatočného záchvatu bolesť hlavy znovu vráti, možno užiť ďalšiu dávku. Vyššie uvedené dávkovacie limity treba pritom dodržať.
- *Po nedostavení sa odpovede:* Účinnosť druhej dávky na liečbu toho istého záchvatu, pri ktorom bola prvá dávka neúčinná, nebola overená v kontrolovaných skúšaniach. Preto, ak pacient neodpovedá na prvú dávku, nemá sa užiť druhá dávka pri tom istom záchvate.

Klinické štúdie ukázali, že pacienti, ktorí nereagujú na liečbu jedného záchvatu, môžu stále reagovať na liečbu pri nasledujúcich záchvatoch.

Niektorí pacienti, obzvlášť nasledujúce skupiny, majú užívať nižšiu (5 mg) dávku perorálneho lyofilizátu s obsahom rizatriptánu:

- pacienti liečení propranololom. Medzi podaním rizatriptánu a propranololu má byť interval najmenej 2 hodiny (pozri časť 4.5),
- pacienti s miernou alebo stredne závažnou insuficienciou obličiek,
- pacienti s miernou až stredne závažnou insuficienciou pečene.

Medzi dávkami má byť najmenej 2-hodinový interval. Počas 24 hodín sa nemajú užiť viac ako 2 dávky.

### *Pediatrická populácia*

#### *Deti a dospievajúci (mladší ako 18 rokov)*

Bezpečnosť a účinnosť lieku Maxalt RPD u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

#### *Staršie osoby*

Bezpečnosť a účinnosť rizatriptánu u pacientov starších ako 65 rokov neboli systematicky hodnotené.

### Spôsob podávania

Perorálny lyofilizát Maxalt RPD sa nemá používať profylakticky.

Perorálny lyofilizát Maxalt RPD sa nemusí podávať s tekutinou.

Perorálny lyofilizát je balený do blistra, ktorý sa nachádza vo vonkajšom hliníkovom vrecku. Pacientov je potrebné poučiť, aby blister z vonkajšieho vrečka vybrali až tesne pred užitím dávky. Blistrový obal sa má potom otvoriť odlúpnutím suchými rukami a perorálny lyofilizát položiť na jazyk, kde sa rozpustí a prehltnie sa spolu so slinami.

Perorálny lyofilizát sa môže použiť v prípadoch, keď nie sú dostupné tekutiny alebo na vyhnutie sa nevoľnosti a vracaniu, ktoré môžu sprevádzať užitie tabliet s tekutinami.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie inhibítorov monoaminoxidázy (MAO) alebo použitie v priebehu 2 týždňov od ukončenia liečby inhibítorom MAO (pozri časť 4.5).

Perorálny lyofilizát Maxalt RPD je kontraindikovaný u pacientov so závažnou insuficienciou pečene alebo obličiek.

Perorálny lyofilizát Maxalt RPD je kontraindikovaný u pacientov s predchádzajúcou cerebrovaskulárnou príhodou alebo tranzitným ischemickým atakom (TIA).

Stredne závažná alebo závažná hypertenzia alebo neliečená mierna hypertenzia.

Preukázané ochorenie koronárnych artérií, vrátane ischemickej choroby srdca (angina pectoris, infarkt myokardu v anamnéze alebo dokumentovaná tichá ischemia), prejavy a príznaky ischemickej choroby srdca alebo Prinzmetalovej angíny.

Ochorenie periférnych ciev.

Súbežné užívanie rizatriptánu a ergotamínu, derivátov námeľových alkaloidov (vrátane metysergidu) alebo iných agonistov 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptora (pozri časť 4.5).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Perorálny lyofilizát Maxalt RPD sa má podávať len pacientom, u ktorých sa jednoznačne diagnostikovala migréna. Perorálny lyofilizát Maxalt RPD sa nemá podávať pacientom s bazilárnou alebo hemiplegickou migrénou.

Perorálny lyofilizát Maxalt RPD sa nemá používať na liečbu „atypických“ bolestí hlavy, to znamená tých, ktoré môžu súvisieť s potenciálne vážnymi zdravotnými stavmi (napr. cerebrovaskulárnou príhodou, ruptúrou aneuryzmy), pri ktorých môže byť cerebrovaskulárna vazokonstrikcia škodlivá.

Rizatriptán sa môže spájať s prechodnými príznakmi zahŕňajúcimi bolesť a pocit tlaku v hrudi, ktoré môžu byť intenzívne a môžu postihovať aj hrdlo (pozri časť 4.8). Ak tieto príznaky vedú k podozreniu na ischemickú chorobu srdca, nemá sa užiť ďalšia dávka a má sa vykonať vhodné vyšetrenie.

Tak ako ostatné agonisty 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptora, rizatriptán sa bez predchádzajúceho zhodnotenia nemá podávať pacientom, u ktorých je pravdepodobný výskyt nerozpoznaného srdcového ochorenia, alebo pacientom s rizikom ochorenia koronárnych artérií (OKA) (napr. pacientom s hypertenziou, diabetes mellitus, fajčiarom alebo tým, ktorí užívajú nikotínovú substitučnú liečbu, mužom nad 40 rokov, postmenopauzálnym ženám, pacientom s ramienkovou blokádou a tým, ktorí majú významnú rodinnú anamnézu OKA). Kardiologické vyšetrenia nemusia identifikovať každého pacienta, ktorý má srdcové ochorenie a vo veľmi zriedkavých prípadoch sa u pacientov bez základného kardiovaskulárneho ochorenia po podaní agonistov 5-HT<sub>1</sub> vyskytli prípady závažných srdcových príhod. Pacienti, u ktorých sa zistí OKA, nemajú užívať perorálny lyofilizát Maxalt RPD (pozri časť 4.3).

Agonisty 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptora sa spájajú s koronárnym vazospazmom. V zriedkavých prípadoch boli pri agonistoch 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptora vrátane lieku Maxalt RPD hlásené ischemia alebo infarkt myokardu (pozri časť 4.8).

Súbežne s perorálnym lyofilizátom Maxalt RPD sa nemajú užívať iné agonisty 5-HT<sub>1B/1D</sub> (napr. sumatriptán) (pozri časť 4.5).

Odporúča sa počkať najmenej 6 hodín po užití rizatriptánu pred podaním liečiv ergotamínového typu (napr. ergotamín, dihydroergotamín alebo metysergid). Predtým, ako sa podá rizatriptán, má po podaní lieku obsahujúceho ergotamín uplynúť najmenej 24 hodín. V klinickej farmakologickej štúdii so 16 zdravými mužmi, ktorým bol perorálne podaný rizatriptán a parenterálne ergotamín, sa síce nepozorovali aditívne vazospastické účinky, takéto aditívne účinky sú však teoreticky možné (pozri časť 4.3).

Po súbežnej liečbe triptánmi a selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI) alebo inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitors, SNRI) bol hlásený výskyt sérotonínového syndrómu (zahŕňajúceho zmenený duševný stav, autonómnu nestabilitu a neuromuskulárne poruchy). Tieto reakcie môžu byť závažné. Ak je súbežná liečba rizatriptánom a SSRI alebo SNRI klinicky opodstatnená, odporúča sa náležité sledovanie pacienta, obzvlášť na začiatku liečby, pri zvyšovaní dávok alebo pri pridávaní inej sérotonínergnej liečby (pozri časť 4.5).

Nežiaduce účinky môžu byť častejšie, ak sa triptány (agonisty 5-HT<sub>1B/1D</sub>) užívajú súbežne s rastlinnými prípravkami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

U pacientov liečených triptánmi, medzi ktoré patrí rizatriptán, sa môže vyskytnúť angioedém (napr. edém tváre, opuch jazyka a edém hltana). Ak sa objaví angioedém jazyka alebo hltana, pacient má byť pod lekárskej dohľadom, kým príznaky nevymiznú. Liečba sa má ihneď ukončiť a nahradiť liekom patriacim do inej skupiny liekov.

#### Aspartám

Perorálny lyofilizát Maxalt RPD obsahuje aspartám, zdroj fenylalanínu. Každý 10 mg perorálny lyofilizát obsahuje 3,75 mg aspartámu, čo zodpovedá 2,1 mg fenylalanínu. Môže byť škodlivý pre pacientov s fenylketonúriou.

Ak sa rizatriptán podáva pacientom užívajúcim substráty CYP 2D6, je potrebné zvážiť potenciálne interakcie (pozri časť 4.5).

#### Bolesť hlavy z nadmerného užívania liekov

Dlhodobé užívanie akéhokoľvek analgetika na bolesti hlavy môže bolesti hlavy zhoršiť. Ak k takejto situácii došlo alebo je na ňu podozrenie, lekár má pacientovi poradiť a liečba sa má ukončiť.

U pacientov, ktorí majú často alebo denne bolesti hlavy napriek (alebo kvôli) pravidelnému užívaniu liekov proti bolesti hlavy, sa má zvážiť podozrenie na diagnózu bolesti hlavy z nadmerného užívania liekov.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

*Ergotamín, deriváty námeľových alkaloidov (vrátane metysergidu), iné agonisty 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptora:* Vzhľadom na aditívny účinok, súbežné užívanie rizatriptánu a ergotamínu, derivátov námeľových alkaloidov (vrátane metysergidu) alebo iných agonistov 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptora (napr. sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán) zvyšuje riziko vazokonstrikcie koronárnych artérií a hypertenzívnych účinkov. Táto kombinácia je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

*Inhibitory monoaminoxidázy:* Rizatriptán sa metabolizuje hlavne prostredníctvom monoaminoxidázy subtypu „A“ (MAO-A). Súbežné podanie selektívneho reverzibilného inhibítora MAO-A viedlo k zvýšeniu koncentrácií rizatriptánu a jeho aktívneho N-monodesmetyl metabolitu v plazme. Podobné alebo silnejšie účinky sa očakávajú po podaní neselektívnych reverzibilných (napr. linezolid) a ireverzibilných inhibítorov MAO. Vzhľadom na riziko vazokonstrikcie koronárnych artérií a hypertenzívnych epizód je podávanie perorálneho lyofilizátu Maxalt RPD pacientom, ktorí užívajú inhibitory MAO, kontraindikované (pozri časť 4.3).

*Betablokátory:* Súbežné podanie propranololu môže viesť k zvýšeniu koncentrácií rizatriptánu v plazme. Najpravdepodobnejšou príčinou tohto zvýšenia je interakcia medzi týmito dvoma liečivami na úrovni metabolizmu prvého prechodu pečeňou, keďže MAO-A hrá úlohu v metabolizme rizatriptánu i propranololu. Táto interakcia vedie k priemernému zvýšeniu AUC a C<sub>max</sub> o 70 – 80 %. Pacientom, ktorí užívajú propranolol, sa má perorálny lyofilizát s obsahom rizatriptánu podávať v dávke 5 mg (pozri časť 4.2).

V štúdií liekových interakcií nadolol a metoprolol neovplyvňovali plazmatické koncentrácie rizatriptánu.

*Selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI)/Inhibitory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) a sérotonínový syndróm:* Po použití selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) alebo inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) a triptánov sa vyskytli hlásenia opisujúce pacientov s príznakmi, ktoré sa zhodujú so sérotonínovým syndrómom (zahŕňajúci zmenený duševný stav, autonómnou nestabilitu a neuromuskulárne poruchy) (pozri časť 4.4).

*Perorálne kontraceptíva:* V štúdií súbežného podávania perorálneho kontraceptíva počas 6 dní podávania lieku Maxalt RPD (10 - 30 mg/deň) neovplyvnil rizatriptán plazmatické koncentrácie etinylestradiolu ani noretisterónu. V klinických skúšaní boli účinnosť a incidencie nežiaducich účinkov u pacientok užívajúcich perorálne kontraceptíva porovnateľné s pacientkami, ktoré ich neužívali.

*In vitro* štúdie preukázali, že rizatriptán inhibuje cytochróm P450 2D6 (CYP 2D6). Údaje týkajúce sa klinických interakcií nie sú k dispozícii. Možnosť interakcie je potrebné zvážiť, ak sa rizatriptán podáva pacientom užívajúcim substráty CYP 2D6.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Malé množstvo údajov u gravidných žien (300 až 1 000 ukončených gravidít) nepoukazuje na malformácie po expozícii v prvom trimestri. Štúdie na zvieratách nepoukazujú na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov týkajúcich sa použitia rizatriptánu v druhom a treťom trimestri gravidity. O použití rizatriptánu počas gravidity je možné uvažovať, ak si to klinický stav vyžaduje.

##### Dojčenie

Rizatriptán sa v nízkej koncentrácii vylučuje do ľudského mlieka, pričom priemerná relatívna dávka u dojčat'a je nižšia ako 1 % (na základe hodnoty  $C_{max}$  v materskom mlieku je v najhoršom prípade nižšia ako 6 %). Je potrebná opatrnosť, keď sa rizatriptán podáva dojčiacim ženám. Expozíciu dojčat'a je možné znížiť prerušením dojčenia na dobu 12 hodín po podaní lieku.

##### Fertilita

Účinky na fertilitu ľudí sa neskúmali. Štúdie na zvieratách pri plazmatických koncentráciách ďaleko presahujúcich terapeutické koncentrácie u ľudí (viac ako 500-násobok) odhalili len minimálne účinky na fertilitu.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Migréna alebo liečba perorálnym lyofilizátom Maxalt RPD môže u niektorých pacientov vyvolávať ospalosť. U niektorých pacientov užívajúcich perorálny lyofilizát Maxalt RPD sa tiež hlásil závrat. Pri záchvatoch migrény a po podaní perorálneho lyofilizátu Maxalt RPD majú pacienti preto zvážiť svoju schopnosť vykonávať zložitejšie úlohy.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Rizatriptán (v liekovej forme tablety alebo perorálneho lyofilizátu) sa hodnotil v kontrolovaných klinických štúdiách u 8 630 dospelých pacientov, ktorým sa podával až počas jedného roka. Najčastejšími nežiaducimi účinkami, ktoré sa hodnotili v klinických štúdiách, boli závrat, ospalosť a slabosť/únava. V klinických štúdiách sa vyhodnotili a/alebo počas skúseností po uvedení lieku na trh sa hlásili nasledujúce nežiaduce účinky:

*[veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov)]*

##### **Poruchy imunitného systému:**

*Zriedkavé:* hypersenzitívna reakcia, anafylaxia/anafylaktoidná reakcia.

##### **Psychické poruchy:**

*Časté:* insomnie.

*Menej časté:* dezorientácia, nervozita.

##### **Poruchy nervového systému:**

*Časté:* závrat, ospalosť, parestézia, bolesť hlavy, hypestézia, znížená psychická vnímavosť.

*Menej časté:* ataxia, vertigo, porucha chuti/ pachuť, tremor, synkopa.

*Neznáme:* záchvat kŕčov, sérotonínový syndróm.

**Poruchy oka:**

*Menej časté:* rozmazané videnie.

**Poruchy srdca a srdcovej činnosti:**

*Časté:* palpitácie.

*Menej časté:* arytmia, abnormality EKG, tachykardia.

*Zriedkavé:* cerebrovaskulárna príhoda (väčšina z týchto nežiaducich reakcií bola hlásená u pacientov s rizikovými faktormi predikujúcimi ochorenie koronárnych artérií), bradykardia.

*Neznáme:* ischemia alebo infarkt myokardu (väčšina z týchto nežiaducich reakcií bola hlásená u pacientov s rizikovými faktormi predikujúcimi ochorenie koronárnych artérií).

**Poruchy ciev:**

*Menej časté:* hypertenzia, návaly horúčavy/návaly tepla.

*Neznáme:* periférna vaskulárna ischemia.

**Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:**

*Časté:* nepríjemný pocit v hltane.

*Menej časté:* dyspnoe.

*Zriedkavé:* sipot.

**Poruchy gastrointestinálneho traktu:**

*Časté:* nauzea, sucho v ústach, vracanie, hnačka, dyspepsia.

*Menej časté:* smäd.

*Neznáme:* ischemická kolitída.

**Poruchy kože a podkožného tkaniva:**

*Časté:* sčervenanie.

*Menej časté:* pruritus, urtikária, angioedém (napr. edém tváre, opuch jazyka, edém hltana) (angioedém, pozri tiež časť 4.4), vyrážka, potenie.

*Neznáme:* toxická epidermálna nekrolýza.

**Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:**

*Časté:* pocit ťažoby, bolesť krku, stuhnutosť.

*Menej časté:* pocit tlaku, svalová slabosť, bolesť tváre, myalgia.

**Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:**

*Časté:* slabosť/únava, bolesť brucha alebo hrudníka.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

#### **4.9 Predávkovanie**

Rizatriptán v dávke 40 mg (podaný vo forme tabliet buď jednorazovo alebo v dvoch dávkach s 2-hodinovým intervalom medzi dávkami) spravidla dobre znášalo viac ako 300 dospelých pacientov. Najčastejšie nežiaduce účinky súvisiace s liekom boli závrat a ospalosť.

V klinickej farmakologickej štúdii, v ktorej bol 12 dospelým osobám podaný rizatriptán v celkovej kumulatívnej dávke 80 mg (podanej v priebehu 4 hodín), sa u dvoch osôb vyskytla synkopa a/alebo bradykardia. U jednej osoby, ženy vo veku 29 rokov, došlo k vracaniu, bradykardii a závratu, ktoré sa objavili tri hodiny po užití celkovej dávky 80 mg rizatriptánu (podanej v priebehu dvoch hodín). Hodinu po objavení sa týchto príznakov bola pozorovaná AV blokáda tretieho stupňa, ktorá reagovala na atropín. U druhej osoby, 25-ročného muža, došlo okamžite po bolestivom odbere krvi k prechodnému závratu, synkope, inkontinencii a 5-sekundovej systolickej pauze (na EKG monitore).

Krv bola odobratá dve hodiny potom, ako tento muž dostal rizatriptán v celkovej dávke 80 mg (podanej počas 4 hodín).

Na základe farmakológie rizatriptánu sa okrem toho môže po predávkovaní vyskytnúť hypertenzia alebo ďalšie vážnejšie kardiovaskulárne príznaky. U pacientov, u ktorých je podozrenie na predávkovanie perorálnym lyofilizátom Maxalt RPD, je potrebné zvážiť gastrointestinálnu dekontamináciu (napr. výplach žalúdka a následné podanie aktívneho uhlia). Klinické a elektrokardiografické monitorovanie je potrebné najmenej počas 12 hodín, aj keď nie sú prítomné klinické príznaky.

Účinky hemodialýzy alebo peritoneálnej dialýzy na koncentráciu rizatriptánu v sére nie sú známe.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimigreniká, selektívne agonisty sérotonínu (5-HT<sub>1</sub>), ATC kód: N02CC04

Mechanizmus účinku: selektívne agonisty sérotonínu (5-HT<sub>1B/1D</sub>)

Rizatriptán sa viaže selektívne s vysokou afinitou na ľudské receptory 5-HT<sub>1B</sub> a 5-HT<sub>1D</sub> a má slabý alebo žiadny účinok, či farmakologickú aktivitu voči receptorom 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, alfa<sub>1</sub>-, alfa<sub>2</sub>- alebo beta-adrenergným, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> dopaminergným, histamínovým H<sub>1</sub>, muskarínovým alebo benzodiazepínovým receptorom.

Terapeutická aktivita rizatriptánu v liečbe migrenózne bolesti hlavy môže byť prisudzovaná jeho agonistickým účinkom na 5-HT<sub>1B</sub> a 5-HT<sub>1D</sub> receptory na extracerebrálnych intrakraniálnych krvných cievach, o ktorých sa predpokladá, že sú počas záchvatu dilatované a na trojklanných senzoričných nervoch, ktoré ich inervujú. Aktivácia týchto 5-HT<sub>1B</sub> a 5-HT<sub>1D</sub> receptorov môže mať za následok konstriktciu intrakraniálnych krvných ciev, ktoré spôsobujú bolesť, a môže inhibovať uvoľňovanie neuropeptidov, čo vedie k zmierneniu zápalu senzitivných tkanív a zníženiu centrálneho trigeminálneho prenosu bolestivých impulzov.

Farmakodynamické účinky

#### Dospelí

Účinnosť perorálneho lyofilizátu Maxalt RPD v akútnej liečbe záchvatov migrény bola stanovená v dvoch multicentrických, randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach, ktoré mali podobný dizajn ako klinické skúšania pre tablety s obsahom rizatriptánu. V jednej štúdii (n = 311) nastala úľava do dvoch hodín po podaní u približne 66 % pacientov v skupinách liečených perorálnym lyofilizátom s obsahom 5 mg rizatriptánu a perorálnym lyofilizátom Maxalt RPD 10 mg v porovnaní so 47 % pacientov v skupine s placebom. Vo väčšej štúdii (n = 547) nastala úľava do dvoch hodín po podaní u 59 % pacientov užívajúcich perorálny lyofilizát s obsahom 5 mg rizatriptánu a u 74 % pacientov užívajúcich perorálny lyofilizát Maxalt RPD 10 mg v porovnaní s 28 % v skupine s placebom. Perorálny lyofilizát Maxalt RPD tiež zmiernil slabosť, nauzeu, fotofóbiu a fonofóbiu, ktoré sprevádzali záchvaty migrény. V jednom z dvoch klinických skúšaní sa pri dávke 10 mg pozoroval významný účinok na ústup bolesti už 30 minút po podaní (pozri časť 5.2).

Účinnosť nebola ovplyvnená prítomnosťou aury, ani rasou a pohlavím, dĺžkou užívania alebo súčasným užívaním bežných profylaktík migrény [napr. betablokátorov (okrem propranololu – pozri časti 4.2 a 4.5), blokátorov vápnikového kanála, selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu, tricyklických antidepresív alebo kyseliny valproovej] alebo perorálnych kontraceptív.

Na základe štúdií s perorálnymi tabletami je rizatriptán účinný v liečbe menštruačnej migrény, t.j. migrény, ktorá sa vyskytuje v intervale 3 dni pred nástupom alebo 3 dni po nástupe menštruácie.

### Pediatrická populácia

#### Dospievajúci (vo veku 12 – 17 rokov)

Účinnosť perorálneho lyofilizátu Maxalt RPD u pediatrických pacientov (vo veku 12 až 17 rokov) bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii s paralelnými skupinami ( $n = 570$ ). Vyžadovalo sa, aby mala populácia pacientov v anamnéze liečbu NSAID a paracetamolom bez odpovede. Pacientom s migrenóznou bolesťou hlavy spĺňajúcou podmienky na zaradenie do štúdie sa do 30 minút od jej nástupu na začiatku podalo placebo alebo rizatriptán. Po 15 minútach po podaní placeba sa u osôb bez odpovede na placebo liečil jednotlivý záchvat migrény placebom alebo rizatriptánom. Pri použití stratégie dávkovania založeného na hmotnosti dostali pacienti s hmotnosťou 20 kg až < 40 kg 5 mg rizatriptánu a pacienti s hmotnosťou  $\geq 40$  kg dostali 10 mg rizatriptánu.

V tejto rozšírenej populačnej štúdii sa pri primárnom ukazovateli účinnosti odstránenia bolesti (zmiernenie stredne silnej alebo silnej bolesti na žiadnu bolesť) do 2 hodín po liečbe pozoroval 9% rozdiel medzi aktívnou liečbou a placebom (31 % pri rizatriptáne oproti 22 % pri placebe ( $p = 0,025$ )). Pri sekundárnom ukazovateli úľavy od bolesti (zmiernenie stredne silnej alebo silnej bolesti na miernu alebo žiadnu bolesť) sa nezistil žiadny významný rozdiel.

#### Deti (vo veku 6 – 11 rokov)

V tom istom akútnom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní ( $n = 200$ ) bola účinnosť perorálneho lyofilizátu Maxalt RPD hodnotená aj u pediatrických pacientov vo veku 6 až 11 rokov. Percento pacientov, u ktorých sa dosiahlo odstránenie bolesti do 2 hodín po liečbe, nebolo u pacientov, ktorí dostali perorálny lyofilizát s obsahom 5 mg rizatriptánu a perorálny lyofilizát Maxalt RPD 10 mg, štatisticky významne odlišné v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali placebo (39,8 % oproti 30,4 %,  $p = 0,269$ ).

Perorálny lyofilizát Maxalt RPD umožňuje pacientom s migrénou liečbu ich záchvatov migrény bez potreby prehĺtania tekutín. Toto umožňuje pacientom rýchlejšie užitie ich lieku, napr. keď tekutiny nie sú dostupné a umožňuje vyhnúť sa možnému zhoršeniu gastrointestinálnych príznakov spôsobených prehĺtaním tekutín.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Rizatriptán sa po perorálnom podaní rýchlo a úplne absorbuje. Priemerná biologická dostupnosť po perorálnom podaní perorálneho lyofilizátu je približne 40 - 45 % a priemerné maximálne koncentrácie v plazme ( $C_{max}$ ) sa dosahujú približne za 1,58 hodín ( $T_{max}$ ). Čas do dosiahnutia maximálnych koncentrácií v plazme po podaní rizatriptánu vo forme perorálneho lyofilizátu je oneskorený o 30 - 60 minút v porovnaní s tabletou.

*Účinok jedla:* Účinok jedla na absorpciu rizatriptánu z perorálneho lyofilizátu nebol skúmaný. Pre tablety rizatriptánu je  $T_{max}$  oneskorený približne o 1 hodinu, ak sa tablety podávajú po jedle. Ak sa perorálny lyofilizát podáva po jedle, môže sa vyskytnúť ďalšie oneskorenie absorpcie rizatriptánu.

### Distribúcia

Rizatriptán sa viaže na bielkoviny plazmy minimálne (14 %). Distribučný objem u mužov je približne 140 litrov, u žien 110 litrov.

### Biotransformácia

Hlavnou cestou metabolizmu rizatriptánu je oxidatívna deaminácia monoaminoxidázou-A (MAO-A) na metabolit kyseliny indolactovej, ktorý nie je farmakologicky aktívny. V malej miere sa tvorí N-monodesmetyl-rizatriptán, metabolit s podobným účinkom na 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptory ako má materská látka, neprispieva však významne k farmakodynamickému účinku rizatriptánu. Koncentrácia N-monodesmetyl-rizatriptánu v plazme je približne 14 % koncentrácie materskej látky a eliminuje sa rovnakou rýchlosťou. Medzi ďalšie menej významné metabolity patrí N-oxid, 6-hydroxy zlúčenina a sulfátový konjugát 6-hydroxy metabolitu. Ani jeden z týchto menej významných metabolitov nie je farmakologicky aktívny. Po perorálnom podaní <sup>14</sup>C-značeného rizatriptánu predstavuje rizatriptán približne 17 % cirkulujúcej rádioaktívne značenej dávky v plazme.

### Eliminácia

Po intravenóznom podaní dávok v rozsahu 10 - 60 µg/kg sa AUC zvýšila u mužov proporcionálne a u žien takmer proporcionálne dávke. Po perorálnom podaní dávok v rozsahu 2,5 - 10 mg sa AUC zvýšila takmer proporcionálne dávke. Plazmatický polčas rizatriptánu u mužov a žien je priemerne 2 - 3 hodiny. Plazmatický klírens rizatriptánu je priemerne okolo 1 000 - 1 500 ml/min u mužov a okolo 900 - 1 100 ml/min u žien; približne 20 - 30 % z toho je renálny klírens. Po perorálnom podaní <sup>14</sup>C-značeného rizatriptánu sa približne 80 % rádioaktívne značenej dávky vylúči močom a približne 10 % rádioaktívne značenej dávky sa vylúči stolicou. To ukazuje, že metabolity sa vylučujú hlavne obličkami.

V súlade s jeho metabolizmom prvého prechodu sa približne 14 % perorálnej dávky vylúči močom vo forme nezmeneného rizatriptánu a 51 % sa vylúči vo forme metabolitu kyseliny indolactovej. Nie viac ako 1 % sa vylúči močom vo forme aktívneho N-monodesmetylovaného metabolitu.

Keď sa rizatriptán podáva v súlade s maximálnym dávkovacím režimom, nedochádza ku kumulácii liečiva v plazme z jedného dňa na druhý.

### Charakteristiky u pacientov

Nasledujúce údaje sú založené na štúdiách s perorálnou liekovou formou tablety.

*Pacienti so záchvatom migrény:* Záchvat migrény neovplyvňuje farmakokinetiku rizatriptánu.

*Pohlavie:* AUC rizatriptánu (10 mg perorálne) bola približne o 25 % menšia u mužov ako u žien, C<sub>max</sub> bola o 11 % nižšia a hodnota T<sub>max</sub> bola približne rovnaká. Tento zjavný rozdiel vo farmakokinetike však nebol významný z klinického hľadiska.

*Staršie osoby:* Koncentrácie rizatriptánu pozorované v plazme starších osôb ( vekové rozpätie 65 až 77 rokov) boli po podaní tablety podobné ako u mladých dospelých osôb.

*Pediatrická populácia:* U pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov s migrénou sa vykonala farmakokinetická štúdia rizatriptánu (v liekovej forme perorálny lyofilizát). V porovnaní s expozíciou pozorovanou po podaní jednorazovej dávky 10 mg rizatriptánu v liekovej forme perorálny lyofilizát dospelým pacientom boli priemerné hodnoty expozície po podaní jednorazovej dávky 5 mg rizatriptánu v liekovej forme perorálny lyofilizát pediatrickým pacientom s hmotnosťou 20 – 39 kg o 15 % nižšie a po podaní 10 mg rizatriptánu v liekovej forme perorálny lyofilizát pediatrickým pacientom s hmotnosťou ≥ 40 kg o 17 % vyššie. Klinický význam týchto rozdielov nie je známy.

*Porucha funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 - 6):* Po perorálnom podaní tablety pacientom s poruchou funkcie pečene v dôsledku miernej alkoholckej cirhózy pečene boli koncentrácie rizatriptánu v plazme podobné ako u mladých mužov a žien. Významné zvýšenie AUC (50 %) a C<sub>max</sub> (25 %) sa pozorovalo u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7). Farmakokinetika sa neskúmala u pacientov s Childovým-Pughovým skóre > 7 (závažná porucha funkcie pečene).

*Porucha funkcie obličiek:* U pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 10 - 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sa AUC rizatriptánu po podaní tablety významne nelíšila od hodnôt u zdravých osôb. U hemodialyzovaných pacientov (klírens kreatinínu < 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) boli hodnoty AUC rizatriptánu približne o 44 % vyššie ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Maximálne koncentrácie rizatriptánu v plazme u pacientov s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie obličiek boli podobné hodnotám u zdravých osôb.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu, farmakologických štúdií bezpečnosti, farmakokinetiky a metabolizmu neodhalili žiadne riziko pre ľudí.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

želatína  
manitol (E421)  
glycín  
aspartám (E951)  
mäťová príchuť (zložená z mäťového oleja, maltodextrínu a dextrínu)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.  
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/Al blister s 1 perorálnym lyofilizátom v hliníkovom vrecku.  
Balenia s 2, 6, 12 alebo 18 perorálnymi lyofilizátmi.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Holandsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

33/0067/99-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 24. júna 1999

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. marca 2006

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2024